Med DISS

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Über den Einfluß von Cholsäure, Choleinsäure und Desoxycholsäure auf die Sauerstoffzehrung in überlebendem Gewebe

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster i. W.

vorgelegt von
Martin Volle
(Zahnarzt)
aus Dortmund

1935

BUCHDRUCKEREI ERICH WOLF + DORTMUND + GUTENBERGSTRASSE 36

Dekan: Prof. Dr. Jötten
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann
Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universiiät, Münster i. W.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Großvater
FRANZ HENNECKE
in Verehrung gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547204_0123

Starke Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch die Gallensäure wurden durch eine Reihe japanischer Arbeiten aufgefunden. Die Glykogenolyse wird nach Teraoka[1]) besonders durch Choleinsäure stark gesenkt. Die experimentelle Hyperglykämie wird nach Murakami[2]) und die diabetische Zuckerglykämie nach Horsters und Rothmann[3]) durch Gallensäure gehemmt. Die Kohlenhydrattoleranz bei Diabetes wird gehoben. Nach unveröffentlichten Versuchen von Haarmann und Stratmann ist auch die Milchsäurebildung im Gewebe durch Gallensäure verändert. Der Einfluß der Gallensäuren auf die Dehydrierungen im Gewebe ist nach den Versuchen von Hermesmeier[4]) und Ossege[5]) meist sehr gering. Die Desoxycholsäure wirkt in höheren Konzentrationen stets hemmend auf die Dehydrierung ein, ihre Additionsverbindung mit Fettsäuren, die Choleinsäure, dagegen nicht. Die Dehydrierung der Milchsäure und der Glukose wird nur durch Cholsäure gesteigert, die Dehydrierung der Glukose durch Choleinsäure. Im Uebrigen sind die Veränderungen sehr gering, was um so auffallender ist, da die Gallensäuren stark oberflächenaktive Substanzen sind, die nach Auffassung von Warburg den Zellstoffwechsel durch adsorptive Verdrängung des Nährmaterials von den Stoffwechselstätten stark herabsetzen müßten. Die vorliegende Arbeit soll eine Ergänzung zu den Arbeiten Hermesmeiers und Osseges sein. Untersucht wurde die Einwirkung der Gallensäure auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe.

Die untersuchten Gallensäuren sind:

Cholsäure: $C_{24}\ H_{40}\ O_5$,

Desoxycholsäure: $C_{24}\ H_{40}\ O_4$ und

Choleinsäure, ein Additionsprodukt von 1 Mol. Fettsäure und 8 Mol. Desoxycholsäure.

1) Teraoka: Biochem. Z. 249, 118, 1932
2) Murakami: Journ. of Biochem. 9, 261, 1928
3) Horsters u. Rothmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 142, 261, 1929
4) Hermesmeier: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933
5) Ossege: ebenda 1933

Die Anordnung der Versuche wird aus den vorhergehenden Arbeiten hinlänglich bekannt sein, so daß sich erübrigt, näher darauf einzugehen.

Versuchsreihe I.

Versuche an Skelettmuskel (Rind).

Die Versuchsergebnisse über die Sauerstoffaufnahme des Skelettmuskels vom Rind sind in den Tabellen 1—4 zusammengefaßt. Es wird zunächst die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels ohne weitere Zusetzung von Nährmaterial geprüft (Tabelle 1 und 2). Die Sauerstoffaufnahme ist der Ausdruck der Oxydation der im Gewebe stets reichlich vorhandenen Nährstoffe, die im Muskelstoffwechsel bis zu niedrigen, oxydablen Stoffen abgebaut werden. Es handelt sich vor allem um die Verbrennung von Kohlenhydraten und ihren Abbauprodukten. Sodann wurde untersucht, in welcher Weise die Wirkung der Gallensäuren abgeändert wird, wenn die Sauerstoffaufnahme des Muskels in Gegenwart des für den Muskel wichtigsten Betriebsstoffes, Glykogen, vor sich geht. Zu den Versuchen der Tabelle 4 diente mit Wasser ausgewaschener Skelettmuskel, der keinerlei Sauerstoffaufnahme mehr zeigt, weil keine oxydablen Substanzen mehr vorhanden sind. Bernsteinsäure in Form des Natriumsalzes wird mit ausgewaschener Muskulatur rasch oxydiert. So wurde denn auch in unseren Versuchen die Verbrennung dieser Verbindung geprüft.

Ueberblickt man die Versuchsergebnisse, so zeigt sich einheitlich, daß sämtliche untersuchten Gallensäuren bei der Konzentration 1 : 100 die Sauerstoffaufnahme des Gewebes sehr stark, bis auf einen geringen Bruchteil herabsetzen. Besonders stark gehemmt wird die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels ohne Zusatz von Nährstoffen. Sie ist fast vollkommen erloschen. Im zweiten Skelettmuskelversuche (Tabelle 2) sind die Hemmungen etwas schwächer. Es wurde hier die Wirkung auf die Zwischenkonzentrationen $3{,}16 \cdot 10^{-3}$, $3{,}16 \cdot 10^{-4}$ und $3{,}16 \cdot 10^{-5}$ untersucht. Es zeigte sich, daß auch in der Konzentration $3{,}16 \cdot 10^{-3}$ die Hemmung noch sehr hochgradig war. Vergleichen wir die Versuche der Tabellen 1 und 2, so sehen wir, daß die gleichen Muskeln von verschiedenen Rindern dem Gift gegenüber nicht gleich empfindlich sind. Die Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ der Cholsäure in Versuch 1 steigert die Sauerstoffzehrung erheblich, im Vergleich 2 hemmt sie sie um 38 %. Gegenüber Cholsäure und Choleinsäure verhalten sich die gleichen Konzentrationen gleich. Bei den höchsten Konzentrationen wirken alle drei Gallensäuren auf die Sauerstoffzehrung annähernd gleich stark hemmend. Die Wirkungsstärke

Tabelle 1

Skelettmuskel (Rind): ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	279	230	283	100	100	100
$1 \cdot 10^{-7}$	331	253	281	119	110	99
$1 \cdot 10^{-6}$	332	283	301	120	123	106
$1 \cdot 10^{-5}$	360	283	277	129	123	98
$1 \cdot 10^{-4}$	340	256	268	122	111	95
$1 \cdot 10^{-3}$	318	242	84	114	105	30
$1 \cdot 10^{-2}$	14	17	9	5	7	3

Tabelle 2

Skelettmuskel (Rind): ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	491	656	380	100	100	100
$3{,}16 \cdot 10^{-5}$	521	638	404	106	97	106
$1 \cdot 10^{-4}$	496	668	402	101	102	105
$3{,}16 \cdot 10^{-4}$	420	658	336	86	100	89
$1 \cdot 10^{-3}$	307	624	109	62	95	29
$3{,}16 \cdot 10^{-3}$	167	155	84	34	24	22
$1 \cdot 10^{-2}$	44	63	43	9	10	11

Tabelle 3

Skelettmuskel (Rind): Glykogenzusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	276	258	248	100	100	100
$1 \cdot 10^{-7}$	330	264	244	120	102	98
$1 \cdot 10^{-6}$	331	268	242	120	104	98
$1 \cdot 10^{-5}$	350	261	277	127	101	112
$1 \cdot 10^{-4}$	248	246	244	90	96	98
$1 \cdot 10^{-3}$	162	139	115	59	54	46
$1 \cdot 10^{-2}$	40	30	47	15	12	19

Tabelle 4

Skelettmuskel (Rind) ausgewaschen: Bernsteinsäurezusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	625	578	604	100	100	100
$1 \cdot 10^{-7}$	692	564	603	111	98	100
$1 \cdot 10^{-6}$	684	561	612	110	97	101
$1 \cdot 10^{-5}$	680	666	616	109	104	102
$1 \cdot 10^{-4}$	602	640	655	97	111	108
$1 \cdot 10^{-3}$	756	628	674	121	109	112
$1 \cdot 10^{-2}$	156	123	123	25	21	21

ändert sich aber sehr beträchtlich, wenn wir niedrigere Konzentrationen untersuchen. Besonders deutlich ist die stärkere Hemmung durch die Desoxycholsäure. Die Choleinsäure steigert in der Konzentration 1 : 1000 die Sauerstoffaufnahme in Versuch 1, während sie sie in Versuch 2 beeinträchtigt.

Auf den Glykogenabbau wirken alle drei Gallensäuren bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ annähernd gleich stark hemmend. Die Hemmung beträgt 41 bis 54 %. In stärkeren Verdünnungen wirken die drei Gallensäuren oxydationssteigernd auf die einzelnen oxydativen Vorgänge. Besonders stark wirksam ist die Cholsäure. Sie fördert die O_2-Aufnahme des Skelettmuskels mit und ohne Glykogen um rund 30 %, maximal bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$. Auf den Abbau des Glykogens wirken Cholein und Desoxycholsäure annähernd gleich stark ein.

Ganz anders ist die Oxydation der Bernsteinsäure, sie wird bereits durch die Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ angeregt. Die Choleinsäure beeinflußt die Sauerstoffaufnahme des Muskels unter Bernsteinsäurezusatz ungefähr in der gleichen Weise wie die Desoxycholsäure. Die Cholsäure fördert die Sauerstoffzehrung am besten, sie weist Steigerungen bis zu 21 % auf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die O_2-Aufnahme des Skelettmuskels ohne Zusatz von Nährstoffen nur durch Cholsäure und Choleinsäure angeregt wird, die bei Glykogenzusatz nur durch Cholsäure, die Sauerstoffaufnahme nach Bernsteinsäurezusatz durch die drei Verbindungen wesentlich schwächer und gleich stark. Die maximal steigernden Konzentrationen sind hier aber verschieden.

Versuchsreihe II.

Versuche an Herzmuskel (Rind).

Die Tabellen 5—7 zeigen uns die Ergebnisse der Versuche mit Herzmuskel. Auch hier sehen wir eine Herabsetzung der Oxydation durch die drei Gallensäuren bei den höchsten Konzentrationen: $1 \cdot 10^{-3}$ und $1 \cdot 10^{-2}$. Im Bereich dieser Konzentrationen wirkt die Desoxycholsäure am stärksten, die Cholsäure und Choleinsäure ungefähr gleich. In den höheren Verdünnungen sehen wir die Oxydation durch die Gallensäure sogar etwas gesteigert. Am meisten begünstigt sie hier die Cholsäure, die Choleinsäure am wenigsten (Tabelle 5). Die Ergebnisse der Tabelle 5 zeigen, daß die Werte bei den Konzentrationen: $1 \cdot 10^{-3}$ und $1 \cdot 10^{-2}$ stark abfallen; deshalb wurden auch hier Versuche mit Zwischenkonzentrationen gemacht. Man sieht, daß der Knick, den eine gedachte Kurve zeigen würde, bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$

Tabelle 5

Herz (Rind): ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	464	424	460	100	100	100
$1 \cdot 10^{-7}$	554	458	528	120	108	115
$1 \cdot 10^{-6}$	518	458	520	112	108	113
$1 \cdot 10^{-5}$	514	466	488	111	110	106
$1 \cdot 10^{-4}$	471	446	475	102	105	103
$1 \cdot 10^{-3}$	267	287	177	58	68	37
$1 \cdot 10^{-2}$	82	101	74	18	24	16

Tabelle 6

Herz (Rind): ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	343	458	381	100	100	100
$1 \cdot 10^{-4}$	434	453	416	122	98	121
$3{,}16 \cdot 10^{-4}$	403	413	396	113	89	104
$1 \cdot 10^{-3}$	237	324	173	69	70	31
$3{,}16 \cdot 10^{-3}$	125	194	124	36	40	32
$1 \cdot 10^{-2}$	64	93	68	17	21	18

Tabelle 7

Herz (Rind): Glukosezusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	424	436	397	100	100	100
$1 \cdot 10^{-7}$	438	474	446	104	109	112
$1 \cdot 10^{-6}$	452	524	416	107	120	105
$1 \cdot 10^{-5}$	467	512	448	110	117	113
$1 \cdot 10^{-4}$	429	445	416	101	102	105
$1 \cdot 10^{-3}$	280	316	216	66	73	54
$1 \cdot 10^{-2}$	41	64	94	10	15	24

läge. Von der höchsten Verdünnung bis zu diesem Punkt würde sie etwa in fast gerader Linie verlaufen und dann um so stärker abfallend in annähernd gerader Linie mit steigender Konzentration sich fortsetzen.

Tabelle 7 gibt die Ergebnisse der Versuche mit Rinderherz unter Glukosezusatz wieder. Die Wirkung aller drei Gallensäuren ist hier etwa so, daß die Oxydation von der stärksten Verdünnung an langsam steigt, bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ ihr Maximum erreicht, von da an schnell abfällt, und bei 10^{-2} fast ganz aufhört.

Versuchsreihe III.

Versuche an Gehirn (Rind).

Die Tabellen 8 und 9 stellen die Ergebnisse der Versuche mit Rinderhirn dar. Sie wurden einmal mit und einmal ohne Glukosezusatz angestellt.

Die Sauerstoffzehrung von Hirngewebe wird in stärkeren Verdünnungen sowohl ohne wie mit Zusatz von Glukose angeregt, besonders stark nach Glukosezusatz durch Cholsäure und Choleinsäure. Der höchste Sauerstoffverbrauch tritt bei den Versuchen mit Glukose in den stärksten Verdünnungen von $1 \cdot 10^{-7}$ auf. Selbst bei $1 \cdot 10^{-3}$ ist unter Choleinsäurezusatz die Sauerstoffzehrung gesteigert, während bei den übrigen Gallensäuren keine Einwirkung feststellbar ist. In höheren Konzentrationen hemmen die Gallensäuren die Sauerstoffaufnahme sehr stark. Eine Ausnahme bildet lediglich die Cholsäure im Hirnversuch ohne Zusatz von Zucker (Tabelle 8). Die unterschiedliche Wirkung der Säuren zeigt sich besonders in den höheren Konzentrationen. Es hat z. B. die Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ der Choleinsäure die Sauerstoffaufnahme ohne Zuckerzusatz um 21 % gehemmt; nach Zusatz von Glukose dagegen um 16 % gesteigert. Andererseits hat die gleiche Konzentration der Cholsäure die Sauerstoffaufnahme ohne Zucker um 15 % gefördert, sie nach Zuckerzusatz aber nicht geändert. Die Konzentration $1 \cdot 10^{-2}$ der Cholsäure beeinflußt die O_2-Zehrung von Rinderhirn nicht, hemmt sie dagegen nach Zuckerzusatz stärker als die übrigen Säuren. Man sieht daraus, daß jede einzelne Gallensäure die verschiedenen oxydativen Zelleistungen in spezifischer Weise verändert.

Versuchsreihe IV.

Versuche an Leber (Rind).

Eine besondere Stellung nehmen die Versuche an Leber ein (Tabelle 10 und 11). Die Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Konzentrationen sind hier besonders stark. Eine für den

Tabelle 8

Gehirn (Rind): ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	396	324	306	100	100	100
$1 \cdot 10^{-7}$	404	344	334	102	106	109
$1 \cdot 10^{-6}$	399	344	338	101	106	110
$1 \cdot 10^{-5}$	410	336	343	103	104	112
$1 \cdot 10^{-4}$	403	352	356	102	109	116
$1 \cdot 10^{-3}$	456	254	330	115	79	108
$1 \cdot 10^{-2}$	378	71	124	95	22	41

Tabelle 9

Gehirn (Rind): Glukosezusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	282	234	288	100	100	100
$1 \cdot 10^{-7}$	356	293	200	126	125	104
$1 \cdot 10^{-6}$	330	286	291	117	122	101
$1 \cdot 10^{-5}$	323	279	329	115	119	114
$1 \cdot 10^{-4}$	330	277	333	117	118	116
$1 \cdot 10^{-3}$	280	271	265	99	116	92
$1 \cdot 10^{-2}$	81	113	131	29	48	46

Tabelle 10

Leber (Rind): ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	389	308	396	100	100	100
$1 \cdot 10^{-7}$	381	322	404	98	105	102
$1 \cdot 10^{-6}$	386	326	399	99	106	101
$1 \cdot 10^{-5}$	400	370	410	103	120	104
$1 \cdot 10^{-4}$	427	362	403	110	118	102
$1 \cdot 10^{-3}$	582	370	456	150	120	115
$1 \cdot 10^{-2}$	268	308	373	69	100	94

Tabelle 11

Leber (Rind): Glukosezusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % Kontrollvers.		
	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure	Cholsäure	Choleinsäure	Desoxycholsäure
Kontrollvers.	409	358	404	100	100	100
$3{,}16 \cdot 10^{-5}$	396	394	409	97	110	101
$1 \cdot 10^{-4}$	386	466	432	95	130	106
$3{,}16 \cdot 10^{-4}$	425	479	438	104	132	108
$1 \cdot 10^{-3}$	613	484	438	149	135	109
$3{,}16 \cdot 10^{-3}$	401	463	439	98	129	108
$1 \cdot 10^{-2}$	260	319	409	64	89	101

Sauerstoffwechsel ungünstige Wirkung ist hier nur bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-2}$ der Cholsäure festzustellen. Noch in der Konzentration $1 \cdot 10^{-2}$ sehen wir eine Oxydationshemmung von 31 %, bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ ist die Sauerstoffzehrung schon um 50 % gesteigert.

In geringerem Ausmaß ist diese Steigerung auch bei den anderen Gallensäuren zu beobachten. Die Choleinsäure regt in allen Verdünnungen den Sauerstoffverbrauch an. In den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-4}$ und $1 \cdot 10^{-3}$ ist sie um etwa 20 % gesteigert. Die Veränderungen, die die Desoxycholsäure hervorruft, sind unbedeutend. Die Werte liegen hier wenig über denen des Kontrollversuchs. Eine Ausnahme bildet lediglich die Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$, wo wir eine Anregung von 15 % sehen. Aus den Versuchen geht hervor, daß die Sauerstoffaufnahme von Lebergewebe sich grundsätzlich anders verhält wie die von anderem Gewebe. Diese starke Hemmung der Sauerstoffaufnahme tritt hier nicht auf.

Zusammenfassung.

Die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe wird durch die drei untersuchten Gallensäuren sehr stark verändert. Die Konzentration $1 \cdot 10^{-2}$ der Säuren hemmt die Sauerstoffaufnahme in allen Organen sehr stark, besonders stark im Skelettmuskel, wo die Hemmung fast vollkommen ist. Eine Ausnahme bildet Lebergewebe. Hier wirken selbst 1%ige Lösungen von Cholein- und Desoxycholsäure nicht hemmend. Cholsäure dagegen bewirkt eine Verzögerung der Sauerstoffaufnahme um 30—35 %. Mit zunehmender Verdünnung läßt die Hemmung sehr schnell nach, und in schwächeren Konzentrationen ist die Sauerstoffaufnahme oft sehr stark gesteigert. Die starke Hemmung der Sauerstoffzehrung dürfte im Sinne Warburgs auf die starke Oberflächenaktivität der Gallensäure zu beziehen sein. Auf der anderen Seite zeigt aber die verschiedene Giftempfindlichkeit der Organe sowohl wie einzelne oxydative Vorgänge am gleichen Organ, daß es sich um keine mit der Oberflächenaktivität parallel gehende Wirkung handelt, wie sie bei der Oxydationshemmung durch Narkotika vorliegt. Auch die sprunghaften Uebergänge von hemmenden zu steigernden Konzentrationen, wie überhaupt die vorherrschende Steigerung des Sauerstoffverbrauchs lassen sich durch die Oberflächenaktivität nicht ohne weiteres erklären. Es müssen hier also andere Wirkungsbedingungen vorliegen wie bei chemisch indifferenten Stoffen.

Lebenslauf.

Am 29. Juli 1910 wurde ich in Dortmund geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule besuchte ich das Städtische Gymnasium in Dortmund und legte an dieser Anstalt Ostern 1931 die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte ich in Göttingen Zahnmedizin, wo ich im Herbst des Jahres 1932 das zahnmedizinische Physikum bestand. Im Sommer 1933 studierte ich in Münster weiter und machte Ende 1934 mein zahnmedizinisches Staatsexamen.